

УДК: 616-022.857.2:615.37:616.248-036.7

Є. М. ДитятковськаМіський алергологічний центр (міська клінічна лікарня № 7),
м. Дніпропетровськ

Обґрунтування підходів до алерген-специфічної імунотерапії у хворих на поліноз – предиктора бронхіальної астми

Ключові слова: поліноз, АСИТ, інформативність, цитокіни.

В алергології донині актуальним залишається питання щодо тривалості проведення алерген-специфічної імунотерапії (АСИТ). В низці досліджень було доведено, що максимальний ефект АСИТ розвивається через 24 місяці після досягнення підтримувальної дози, тому рекомендують проводити імунотерапію протягом трьох років, хоча в окремих випадках тривалість АСИТ може бути подовжено і до п'яти років [6]. На думку Н. Г. Астаф'євої [3], ефективність АСИТ прямо пропорційно залежить від кількості лікувальних курсів і загальної дози алергенів. Автор також вважає, що врахування мотиваційних чинників надає змогу оптимізувати процес лікування пацієнтів з atopією, сприяє взаєморозумінню між лікарем і пацієнтом, що впливає на тривалість лікування. Р. М. Альошина пропонує орієнтуватися при визначенні кратності повторних курсів АСИТ при алергічному риніті (АР) на відсутність клінічних симптомів захворювання в сезон загострення, але за умови проведення не менше двох курсів лікування [2], а також на зниження титрів порогової специфічної чутливості «шокових» органів (шкіри, слизової оболонки носа, бронхів) до алергенів [1].

Значна кількість досліджень також присвячена оцінці ефективності різної тривалості курсів АСИТ при АР. Як правило, ефективність будь-якого методу АСИТ оцінюється згідно з критеріями оцінки симптомів АР пацієнтом та лікарем. При цьому виділяють первинні (оцінка тяжкості симптомів та використання медикаментів) та вторинні (оцінка якості життя та економічних параметрів лікування) параметри оцінки ефекту АСИТ. Di Lorenzo G. та співавтори [7] запропонували для оцінки ефективності АСИТ при моносенситизації вимірювати концентрації специфічних і загальних імуноглобулінів (IgE) та розраховувати коефіцієнт $s\text{-IgE}/t\text{-IgE}$, підвищення якого протягом АСИТ свідчить про її ефективність. Р. А. Енг та колеги [8] показали, що у пацієнтів

з моносенситизацією до алергенів трав трирічний курс АСИТ може попередити розширення спектра гіперчутливості до інших алергенів упродовж 5 років після її закінчення. Purello-D'Ambrosio та співавтори [9] також підтвердили превентивну дію чотирирічної АСИТ, оскільки за 7 років спостереження у 68 % хворих групи контролю виникла додаткова сенситизація проти 27 % хворих основної групи.

Таким чином, аналізуючи вищенаведені дані, можна дійти висновку, що існують різні погляди на тривалість проведення АСИТ при алергічних захворюваннях. Крім того, практикуючі лікарі не мають чітких критеріїв для визначення оптимального числа курсів АСИТ, в тому числі при полінозі, а критерії, які пропонуються для застосування, базуються в основному на клініко-анамнестичних даних або на результатах шкірних тестів з алергенами. Тому метою даного дослідження було визначення найбільш інформативних критеріїв, які дозволяють оптимізувати тривалість проведення АСИТ у хворих на поліноз.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося серед 90 хворих на поліноз, віком від 18 до 55 років, середній вік ($M \pm s$) становив $(35,6 \pm 10,9)$ року. Серед обстежених було 37 (41,1 %) чоловіків і 53 (58,9 %) жінки. Клінічними проявами полінозу в абсолютній більшості пацієнтів на початку дослідження були сезонний алергічний риніт (97,8 % пацієнтів) і кон'юнктивіт (95,6 %), переважно у поєднаній формі ринокон'юнктивіту (95,6 %).

В роботі використано клініко-імунологічні та алергологічні методи дослідження, що проводилися до і після лікування АСИТ в період ремісії полінозу.

У всіх хворих була виявлена сенситизація до алергенів полину, амброзії, лободи, кукурудзи, циклахи,

соняшника за допомогою прік-тестів з відповідними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна).

Всім пацієнтам була проведена передсезонна АСІТ причинно-значущими алергенами методом підшкірних ін'єкцій за експрес-схемою або сублінгвальним методом у вигляді драже. Для ін'єкцій використовували водно-сольові розчини алергенів (в 1 мл розчину – 10 000 РНУ алергену), виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). Один курс одержали 43 (47,8 %) хворих, 16 (17,8 %) – два курси, 12 (13,3 %) – три курси, 19 (21,1 %) пацієнтів – чотири-п'ять курсів АСІТ. Всі підгрупи з різною кратністю курсів АСІТ були порівняними за віком ($p > 0,10$ при всіх порівняннях) і статтю ($p > 0,20$) пацієнтів.

У всіх хворих визначався рівень інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-12, інтерферону-гамма (ІФН- γ) у сироватці крові до і після відповідного курсу АСІТ. Імунологічне дослідження проводилося методом твердофазного імуносорбентного ензимозв'язаного аналізу за допомогою діагностичних реагентів компанії «Diacclone» (Франція). Теоретичним обґрунтуванням для вибору саме цих показників слугували відомі дані літератури про основну роль продуктів активованих клітин Т-хелперів 1-го і 2-го типу (T_H1 , T_H2) – цитокінів у розвитку алергічного запалення [5]. При цьому «соло виконують» T_H2 -клітини, продукуючі ІЛ-4, ІЛ-5, В-лімфоцити тощо. ІЛ-4 запускає В-клітини на синтез ІgЕ, ІЛ-5 забезпечує еозинофільну інфільтрацію тканини, тобто пізню фазу алергічного запалення, ІЛ-10 сприяє диференціюванню Тх в T_H2 -клітини, зумовлюючи алергічну реактивність організму. ІФН- γ має зворотну до ІЛ-4 дію, виробляючи T_H1 -клітини, синтез яких індукує ІЛ-12.

Моніторинг основних клінічних проявів полінозу (чихання, свербіж і подразнення слизової оболонки носа, кон'юнктивіт, слъзотеча, бронхоспазм тощо) у період загострення захворювання проводився тричі (до початку АСІТ і протягом двох сезонів полінації алергенних рослин після її проведення) за бальною оцінкою: 0 – симптом відсутній, 1 – легко виражений, 2 – помірно виражений, 3 – сильно виражений, 4 – дуже сильно виражений. Інтегральна оцінка інтенсивності клінічної симптоматики полінозу обчислювалася як сума балів за основними симптомами захворювання. Ретроспективно після закінчення відповідного курсу АСІТ за допомогою стандартизованої анкети вивчалася задоволеність пацієнтів результатами лікування, яка оцінювалася в 0 балів у разі відсутності ефекту, 1 бал – задовільний, 2 – добрий, 3 – відмінний результат.

Враховуючи той факт, що ефект лікування залежить не від абсолютних значень показників, а від їх динаміки, для аналізу використовували зміни обраних показників після АСІТ відносно вихідного рівня (у відсотках), обчислені за формулою:

$$\Delta = (P_{\text{після}} - P_{\text{до}}) / P_{\text{до}} \times 100, \quad (1)$$

де Δ – зміни показника;

$P_{\text{після}}$ – значення показника після АСІТ;

$P_{\text{до}}$ – значення показника до АСІТ.

Обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету програм Statistica v6.1® (Statsoft Inc., США). Для виявлення найбільш інформативних критеріїв ефективності АСІТ виконано:

- кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r);
- визначення діапазонів (градацій) коливань значень показників методом квантільного аналізу;
- обчислення відносної частоти реєстрації цих значень у хворих на поліноз з різною ефективністю АСІТ з оцінкою вірогідності відмінностей за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2);
- розрахунок інформаційної міри Кульбака (I) за формулами 2, 3 [4].

$$I = \sum I_j \quad (2)$$

$$I_j = 10 \lg \frac{f_1}{f_2} \times 0,5 \times (f_1 - f_2), \quad (3)$$

де I – коефіцієнт інформативності показника;

I_j – інформативність діапазону (градації) значень показника;

f_1, f_2 – відносна частота реєстрації значень показника у групах дослідження.

Результати та їх обговорення

Результати кореляційного аналізу показали, що під впливом АСІТ вираженість клінічної симптоматики полінозу (сезонного АР, кон'юнктивіту, бронхообструктивного синдрому) в період загострення зменшилася: в перший після АСІТ сезон полінації рослин коефіцієнт кореляції Спірмена $r = -0,49$ ($p < 0,001$), в другий сезон – $r = -0,34$ ($p < 0,001$); а задоволеність пацієнтів (за їх оцінкою) – покращилася ($r = 0,30$; $p < 0,01$) (рисунк). При цьому стійкість ефекту АСІТ прямо корелювала з кратністю проведених курсів імунотерапії – $r = 0,24$ ($p < 0,05$).

Крім того, під впливом АСІТ відбулося перемикання диференціювання Т-клітин під дією алергенів з Т-хелперів 2-го типу на 1-й тип, що підтвердилося збільшенням продукції ІФН- γ , ІЛ-12 і зниженням рівнів ІЛ-4, ІЛ-5 і ІЛ-10. Застосування цих критеріїв також було обґрунтовано наявністю вірогідного кореляційного зв'язку між підвищенням ефективності АСІТ і збільшенням продукції ІФН- γ та ІЛ-12 ($r = 0,28$ і $r = 0,30$ відповідно; $p < 0,01$), зменшенням рівня ІЛ-4 – $r = -0,40$ ($p < 0,001$), ІЛ-10 – $r = -0,23$ ($p < 0,05$) і ІЛ-5 – $r = -0,21$ ($p < 0,05$).

Розрахунок інформаційної міри Кульбака показав, що найбільшу інформативність для характеристики стійкого ефекту АСІТ мали показники динаміки інтенсивності клінічної симптоматики в перший (зменшення на 15 % і більше від початкового рівня) і другий (зменшення на понад 40 %) після АСІТ сезон полінації рослин ($I = 3,71$ і $I = 2,20$ відповідно) та зниження на 15 % і більше продукції ІЛ-4 ($I = 2,57$) (таблиця).

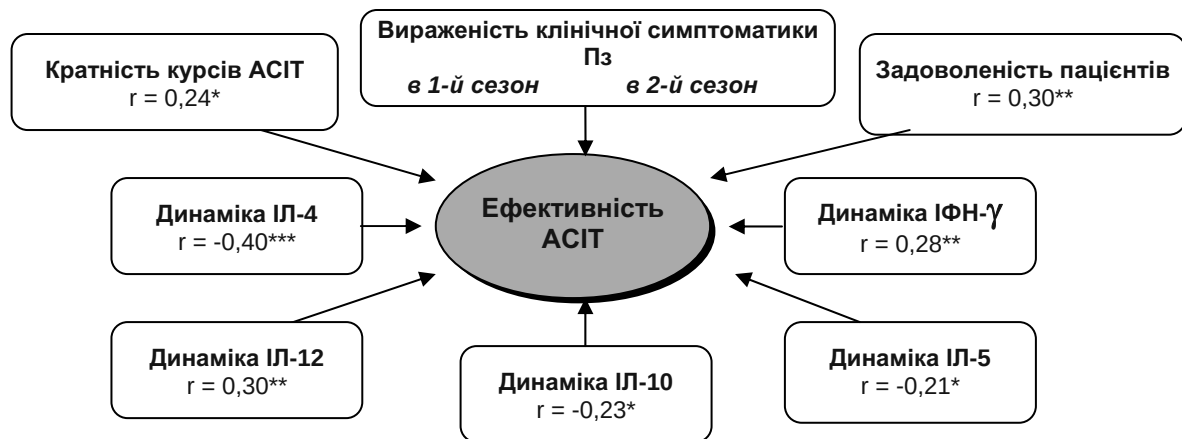


Рисунок. Кореляційний взаємозв'язок динаміки клініко-анамнестичних і імунологічних показників з ефективністю АСІТ:
r – коефіцієнт кореляції Спірмена; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Інформативність окремих клінічних і імунологічних показників для характеристики стійкого ефекту АСІТ при полінозі							
Прогностичні критерії та одиниці їх вимірювання	Градації	Відносна частота, %		p між групами	Інформативність		
		стійкий ефект АСІТ	низький ефект АСІТ		градації	показника (I)	ранг показника
Зменшення інтенсивності клінічної симптоматики у перший після АСІТ сезон полінації, %	на $\geq 15\%$	90,9	33,8	$<0,001$	1,14	3,71	1
	на $< 15\%$	9,1	66,2		2,57		
Зниження рівня ІЛ-4, %	на $\geq 15\%$	90,9	44,1	$<0,001$	0,70	2,57	2
	на $< 15\%$	9,1	55,9		1,87		
Зменшення інтенсивності клінічної симптоматики у другий після АСІТ сезон полінації, %	на $\geq 40\%$	95,5	58,8	$<0,001$	0,37	2,20	3
	на $< 40\%$	4,5	41,2		1,83		
Підвищення рівня ІФН- γ , %	на $\geq 100\%$	90,9	60,3	0,008	0,30	1,22	4
	на $< 100\%$	9,1	39,7		0,92		
Самооцінка пацієнтами результатів лікування	задовільна	4,5	19,1	0,017	0,44	1,10	5
	добра	59,1	69,1		0,05		
	відмінна	36,4	11,8		0,61		
Підвищення рівня ІЛ-12, %	на $\geq 100\%$	59,1	26,5	0,005	0,49	0,98	6
	на $< 100\%$	40,9	73,5		0,49		
Кількість проведених курсів АСІТ	1 або 2	45,5	72,1	0,022	0,27	0,67	7
	3 і більше	54,5	27,9		0,40		
Зниження рівня ІЛ-10, %	на $\geq 20\%$	50,0	27,9	0,056	0,33	0,55	8
	на $< 20\%$	50,0	72,1		0,22		
Зниження рівня ІЛ-5, %	на $\geq 15\%$	77,3	57,4	0,094	0,10	0,40	9
	на $< 15\%$	22,7	42,6		0,30		

Підвищення продукції ІФН- γ вдвічі як прогностична ознака при визначенні ефективності АСИТ має четверте рангове місце ($I = 1,22$), ІЛ-12 – шосте ($I = 0,98$). Динаміка інших цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-5) була менш інформативною ($I = 0,55$ і $I = 0,40$ відповідно).

Самооцінка пацієнтами ефективності лікування була значущою тільки для «крайніх» значень – задовільно ($I = 0,44$) і «відмінно» ($I = 0,61$), причому перша оцінка диктує доцільність продовження імунотерапії, друга – підтверджує ефективність проведеного лікування з точки зору покращення якості життя пацієнта.

Індивідуальність вирішення питання щодо тривалості проведення АСИТ демонструє той факт, що інформаційна значущість показника кратності вже проведених курсів імунотерапії відповідає лише сьомому ранговому місцю.

Узагальнюючи результати дослідження, можна дійти висновку про те, що збільшення числа діагностичних/прогностичних критеріїв, які корелюють з ефективністю АСИТ, істотно підвищує точність кінцевого результату і дозволяє прийняти обґрунтоване рішення щодо припинення або продовження АСИТ. При цьому для визначення оптимальної кількості курсів АСИТ при полінозі доцільно в першу чергу використовувати відносні показники, що відображають динаміку інтенсивності клінічної симптоматики полінозу у перший і другий після АСИТ сезони полінації алергенних рослин, суттєве зниження рівня ІЛ-4 (на 15 % і більше), підвищення продукції ІФН- γ і ІЛ-12 (на 100 % і більше) у сироватці крові, а також оцінку пацієнтами ефективності терапії.

Література

1. Алешина, Р. М. Комбинированная аллерген-специфическая иммунотерапия у больных поллинозом и объективные критерии ее эффективности [Текст] / Р. М. Алешина, В. В. Лейкина // Астма та алергія. – 2003. – № 4. – С. 14–17.
2. Алешина, Р. М. Пыльцевая аллергия: клинко-аллергологическая диагностика и специфическая иммунотерапия [Текст] / Р. М. Алешина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – № 2. – С. 4–9.
3. Астафьева, Н. Г. Роль мотивации пациента в проведении специфической вакцинации аллергии [Текст] / Н. Г. Астафьева // Пульмонология. – 2004. – № 1. – С. 99–104.
4. Гублер, Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и в педиатрии [Текст] / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. – 175 с.
5. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – К.: ООО «Полиграфия Плюс», 2006. – 482 с.
6. Курбачева, О. М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии: Дисс. ... д-ра мед. н. – М., 2007. – 195 с.
7. Di Lorenzo, G. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis [Text] / Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E., Morici G. // Clin. Exp. Allergy. – 2004. – Aug. – № 34 (8). – P. 1329.
8. Eng, P. A. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children [Text] / Eng P.A., Reinhold M., Gnehm H. P. // Allergy. – 2002. – Vol. 57. – P. 306–312.
9. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study [Text] / Purello-D'Ambrosio F., Gangemi S., Merendino R.A. [et al.] / Clin. Exp. Allergy. – 2001. – № 31. – P. 1295–1302.

ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ

Е. М. Дитятковская

Резюме. В статье представлены результаты выбора наиболее информативных критериев, позволяющих оптимизировать продолжительность проведения предсезонной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) у больных поллинозом. Установлено, что высокую информативность имеют относительные показатели динамики интенсивности клинической симптоматики поллиноза в первый и второй после АСИТ сезоны полликации аллергенных растений, существенное снижение уровня интерлейкина-4, повышение продукции интерферона- γ и интерлейкина-12 в сыворотке крови, а также самооценка пациентами эффективности терапии.

Ключевые слова: поллиноз, АСИТ, информативность, цитокины.

THE RATIONALE OF APPROACHES TO ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AT PATIENTS SUFFERING FROM POLLINOSIS – PREDICTOR OF BRONCHIAL ASTHMA

Е. М. Dytyatkovska

Summary. The results of choosing of the most informative criteria to optimize the duration of the pre-seasonal allergen-specific immunotherapy (ASIT) in patients with pollinosis are presented in this paper. It is established that high informativeness is possessed by relative ratios of intensity of pollinosis clinical symptoms dynamics in the first and second allergenic plants' pollination seasons after ASIT, a significant reduction in interleukin-4, increased production of interferon- γ and IL-12 in blood serum, as well as patients' therapy efficacy self-estimation.

Key words: pollinosis, ASIT, informativeness, cytokines.